



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenl gungsschrift**  
⑩ **DE 199 35 209 A 1**

⑤1 Int. Cl.7:  
**A 61 K 31/495**  
A 61 K 31/35

②1 Aktenzeichen: 199 35 209.7  
②2 Anmeldetag: 27. 7. 1999  
④3 Offenlegungstag: 8. 2. 2001

DE 199 35 209 A 1

⑦1 Anmelder:

Truss, Michael C., Dr., Priv. Doz., 30916 Isernhagen,  
DE; Ückert, Stefan, Dr., 30827 Garbsen, DE

⑦2 Erfinder:

Truss, Michael Carsten, Priv.-Doz. Dr., 30916  
Isernhagen, DE; Stief, Christian G., Prof. Dr., 30966  
Hemmingen, DE; Jonas, Udo, Prof. Dr., 30625  
Hannover, DE; Ückert, Stefan, Dr., 30827 Garbsen,  
DE; Becker, Armin J., Dr., 30625 Hannover, DE;  
Forssmann, Wolf-Georg, Prof. Dr., 30175 Hannover,  
DE

⑤6 Entgegenhaltungen:

Chem. Abstr. 124:164848;  
Chem. Abstr. 131:27828;  
Derwent 1989-197892/26;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑤4 Verwendung von Substanzen, die den intrazellulären Gehalt von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) erhöhen oder die Aktivität cAMP-bindender Proteine stimulieren, zur Behandlung von Erkrankungen der Harnblase

- ⑤7 Die Erfindung betrifft die Verwendung von Substanzen, welche durch direkte Stimulation der Adenylatzyklase-Aktivität, einer Assoziation mit Beta-Rezeptoren, sowie einer Inhibition cAMP-hydrolysierender Phosphodiesterasen des Typs 1, 2, 3, 4, 7 und 8 die intrazelluläre Konzentration von cAMP erhöhen oder die funktionelle Aktivität cAMP-bindender Proteine stimulieren, zur Behandlung von Störungen der Speicherfunktion der Harnblase (Drangsymptomatik, Dranginkontinenz, Pollakisurie, Nykturie und Instabilitäten des Detrusormuskels).

Solche Substanzen sind z.B.:

Forskolin (7 -Acetoxy-1a,6 ,9a-trihydroxy-8,13-epoxy-14-en-11-on), L-858051 (7-Deacetyl-7 -(N-methylpiperazino)-butyrylforskolin), Adenylatzyklase Toxin, Xamoterol, Denopamin, Clenbuterol, Procaterol, Salbutamol, Sameoterol, Formoterol, Terbutalin, Fenoterol, BRL 37344, ZD 7114, CPG 12177, CL 316243, ICI 215.001, Pindolol, Isobutylmethylxanthin (IBMX), Methoxymethyl-IBMX, Vinpocetin, Vincamin, HA-588, Calmodulin-Antagonisten, EHNA (Erythro-9-(2-Hydroxy-3-nonyl)adenin), Amrinon, Cilostamid (OPC 3698), Enoximon, Milrinon, Quazinon (Ro 13-6438), Siguazodan, Trequinsin (HL 725), 8-Br-cGMP, 8-pCPT-cGMP, Sp-8-Br-cGMPS, PET-cGMP, CD-80.633, Denbufyllin (BRL 30892), Etazolot (SQ 20009), 3-Ethyl-1-(4-fluorphenyl)-6-phenyl-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolopyridin, Rolipram (ZK 62711), Ro 20-1724, RP 73401, RS 25344, SB 2074499, TVX 2706, Zardaverin,

8-Brom-cAMP (8-Bromo-adenosin-3',5'-zyklisches Monophosphat), Sp-cAMPS ...

DE 199 35 209 A 1

## Beschreibung

Grundlage des Patentes sind eigene wissenschaftliche Arbeiten, aus denen sich die Verwendung von pharmakologischen Substanzen, welche durch verschiedene Mechanismen die intrazellulären Konzentrationen des zyklischen Adenosinmonophosphats erhöhen, sowie von Strukturanaloga des cAMP, welche cAMP-bindende Proteine stimulieren, zur Behandlung von Störungen der Speicherfunktion der Harnblase ableiten läßt.

## Allgemeines

Störungen der Speicherfunktion der Harnblase infolge einer Überaktivität des Detrusormuskels haben in den westlichen Industrienationen den Charakter einer Volkskrankheit, die Prävalenz liegt in dem Kollektiv der Personen über 65 Jahren zwischen 33%–61%. Die Pharmakotherapie ist heute die wichtigste klinische Option zur Behandlung der Drangsymptomatik und Dranginkontinenz. Das zentrale Problem ist die Eliminierung der Überaktivität des Detrusors ohne Beeinträchtigung der normalen Miktion oder anderer Körperfunktionen. Da die Kontraktilität des Detrusors durch die Stimulation von Muscarinrezeptoren durch die Bindung cholinergischer Transmittermoleküle, z. B. Acetylcholin, induziert wird, werden vor allem substituierte tertiäre und quartäre Aminverbindungen aus der Stoffgruppe der Anticholinergika verwendet (Tropiumchlorid, Oxybutynin, Tolterodin). Die klinische Verwendung dieser Präparate ist allerdings durch deren geringe Bioverfügbarkeit und die typischen anticholinergen Nebenwirkungen limitiert.

Der Tonuszustand eines glattmuskulären Organs ist abhängig von der intrazellulären Konzentration der zyklischen Nukleotidmonophosphate cAMP und cGMP. Diese Konzentration wird durch ein Gleichgewicht der Synthese durch zelluläre Adenylat- und Guanylatzyklasen und der Degradierung durch hydrolisierende Phosphodiesterasen reguliert. Eine Stimulation der zellulären Konzentrationen von cAMP und cGMP durch geeignete Substanzen kann in einer Relaxation eines glattmuskulären Gewebes resultieren. Dieser Mechanismus wurde u. a. von C. D. Nicholson, R. A. Chellis und M. Shahid (Pulm. Pharmacol. 7: S. 1–17, 1994) sowie von T. J. Trophy et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 265: S. 1213–1223, 1993) beschrieben. Primäre Rezeptoren des cAMP sind zelluläre Proteinkinasen, deren phosphorylierende Aktivität durch die Bindung des zyklischen Nukleotids aktiviert wird. Die Substrate der cAMP-abhängigen Proteinkinasen sind Ionenkanäle und ATPasen des Sarcoplasmatischen Reticulums und der Zellmembran, deren Phosphorylierung zu einem Efflux von  $Ca^{2+}$  aus dem zytosolischen Kompartiment und somit zu einer Relaxation der glatten Muskulatur führt. Eine Stimulation des cAMP-Gehalts oder der phosphorylierenden Aktivität cAMP-bindender Proteinkinasen in der Detrusormuskulatur durch die im weiteren beschriebenen Substanzen sollte die Harninkontinenz-Symptomatik daher effektiv verbessern und den etablierten pharmakologischen Behandlungsmethoden durch ein besseres Verhältnis von Wirkung auf das Zielorgan zu Nebenwirkungen überlegen sein.

## Eigene Arbeiten, die den Patentanspruch begründen

Die folgenden Resultate eigener wissenschaftlicher Arbeiten zeigen eine physiologische Dominanz der cAMP-abhängigen Signalübertragungswege in der Regulation der kontraktilen Aktivität der humanen Harnblase:

Der Nachweis der hydrolytischen Aktivität der cAMP-hydrolisierenden PDE-Isoenzyme 1, 2, 3 und 4 in der huma-

nen Detrusormuskulatur (Abb. 1)

Die relaxierende Wirkung des Adenylatzyklase-Stimulators Forskolin sowie verschiedener Inhibitoren cAMP-hydrolisierender PDEn auf die muscarinerge Tension isolierter

5 Streifenpräparate humaner Detrusormuskulatur (Abb. 2)

Die relaxierende Wirkung der cAMP-Strukturanaloga Sp-8-cAMPS und DCI-cBIMPS auf die muscarinerge Tension isolierter Streifenpräparate humaner Detrusormuskulatur (Abb. 3)

10 Die Stimulation der intrazellulären cAMP-Konzentration isolierter humaner Detrusormuskulatur durch Forskolin und Inhibitoren cAMP-hydrolisierender PDEn (Abb. 4, 5 und 6)

## Patentansprüche

1. Die Verwendung pharmakologischer Substanzen, welche die Aktivität zellulärer Adenylatzyklasen stimulieren und so die intrazelluläre cAMP-Konzentration erhöhen, zur Behandlung von Drangsymptomatik, Dranginkontinenz, Pollakisurie, Nykturie und Instabilitäten des Detrusormuskels. Solche Substanzen sind z. B.: Forskolin (7 $\beta$ -Acetoxy-1 $\alpha$ ,6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -trihydroxy-8,13-epoxy-14-en-11-on), L-858051 (7-Deacetyl-7 $\beta$ -(N-methylpiperazino)-butyrylforskolin) und das Adenylatzyklase Toxin.

2. Die Verwendung pharmakologischer Substanzen, welche durch die Bindung an  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - und  $\beta_3$ -Adrenorezeptoren der Harnblasenmuskulatur die Aktivität der mit diesen Rezeptoren assoziierten Adenylatzyklase stimulieren, zur Behandlung von Drangsymptomatik, Dranginkontinenz, Pollakisurie, Nykturie und Instabilitäten des Detrusormuskels. Solche Substanzen sind z. B. Xamoterol, Denopamin, Clenbuterol, Procaterol, Salbutamol, Sameterol, Formoterol, Terbutalin, Fenoterol, BRL 37344, ZD 7114, CPG 12177, CL 316243, ICI 215.001 und Pindolol.

3. Die Verwendung pharmakologischer Substanzen, welche die Aktivität zellulärer cAMP-hydrolisierender Phosphodiesterasen inhibieren und so die intrazelluläre cAMP-Konzentration erhöhen, zur Behandlung von Drangsymptomatik, Dranginkontinenz, Pollakisurie, Nykturie und Instabilitäten des Detrusormuskels. Solche Substanzen umfassen: Inhibitoren der PDE1 z. B. Isobutylmethylxanthin (IBMX), Methoxymethyl-IBMX, Vinpocetin, Vincamin, HA-588 und Calmodulin-Antagonisten, Inhibitoren der PDE2 z. B. EHNA (Erythro-9-(2-Hydroxy-3-nonyl)adenin), Inhibitoren der PDE3 z. B. Amrinon, Cilostamid (OPC 3698), Enoximon, Milrinon, Quazinon (Ro 13-6438), Siguzodan, Trequinsin (HL 725), 8-Br-cGMP, 8-pCPT-cGMP, Sp-8-Br-cGMPs, PET-cGMP und Inhibitoren der PDEn 4, 7 und 8 z. B. CD-80.633, Denbufyllin (BRL 30892), Etazolot (SQ 20009), 3-Ethyl-1-(4-fluorphenyl)-6-phenyl-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolopyridin, Rolipram (ZK 62711), Ro 20-1724, RP 73401, RS 25344, SB 2074499, TVX 2706 und Zardaverin.

4. Die Verwendung pharmakologischer Zubereitungen von Strukturanaloga des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP), welche die phosphorylierende Aktivität zellulärer cAMP-bindender Proteinkinasen stimulieren und so die zytosolische Konzentration freien  $Ca^{2+}$  verringern, zur Behandlung von Drangsymptomatik, Dranginkontinenz, Pollakisurie, Nykturie und Instabilitäten des Detrusormuskels. Solche Substanzen sind z. B.: 8-Brom-cAMP (8-Bromoadenosin-3',5'-zyklisches Monophosphat), Sp-cAMPS (Sp-Adenosin-3',5'-zyklisches Monophosphorothioat), Sp-8-CI-

cAMPS, 8-CPT-cAMP (8-(4-Chlorophenylthio)-adenosin-3',5'-zyklisches Monophosphat) und Sp-5,6-DCI-cBIMPS (Sp-5,6-Dichlor-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazol-35'-monophosphothioat).

5. Jede Kombination der unter 1, 2 und 3 genannten 5  
pharmakologischen Zubereitungen.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

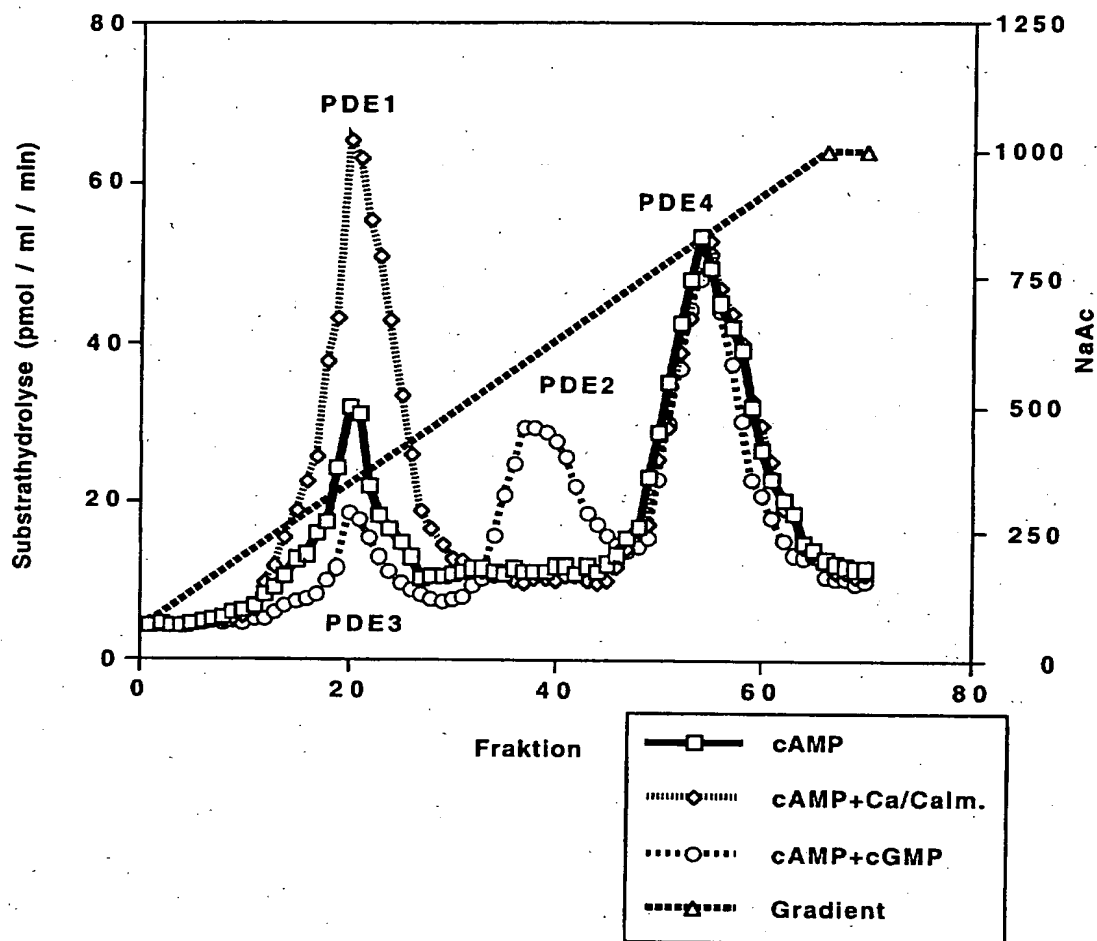
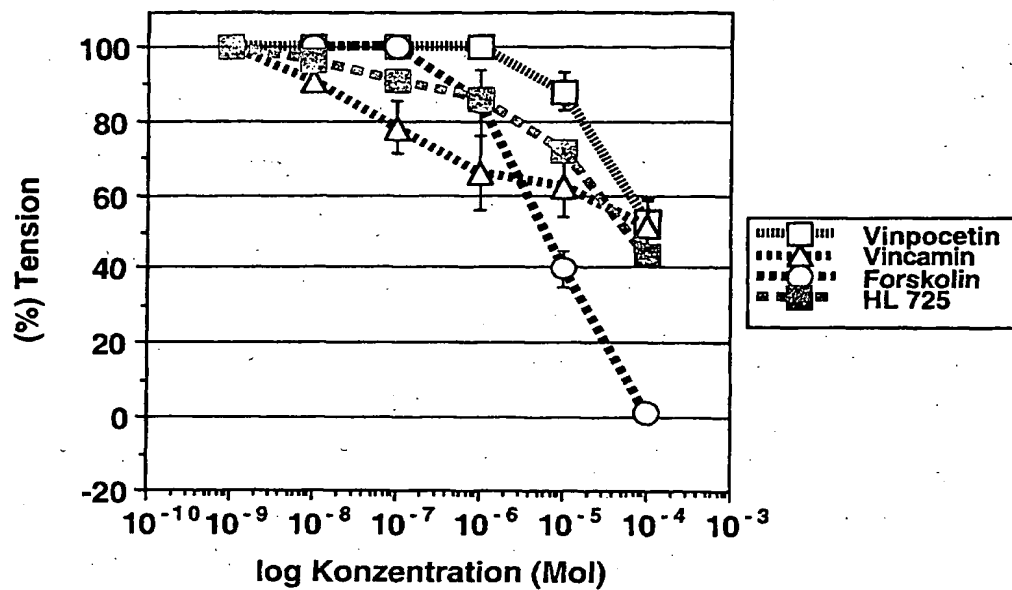
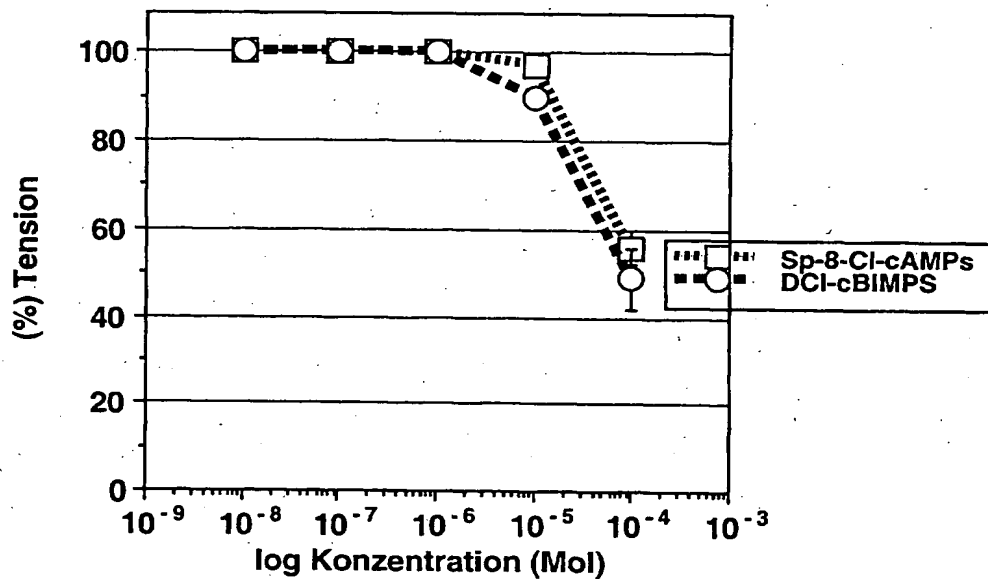


Abb. 1: Detektion der Aktivität der cAMP hydrolisierenden PDEn 1, 2, 3 und 4 in einem zytosolischen 42.000 g Überstand eines Gewebekomogenates humaner Detrusormuskulatur.



**Abb. 2:** Relaxierende Effekte des Adenylatzyklase-Aktivators Forskolin und einiger Inhibitoren cAMP hydrolisierender PDEn auf die muscarinerge Tension isolierter Streifenpräparate humaner Detrusormuskulatur.



**Abb. 3:** Relaxierende Effekte zweier Strukturanaloga des cAMP auf die muscarinerge Tension isolierter Streifenpräparate humaner Detrusormuskulatur.

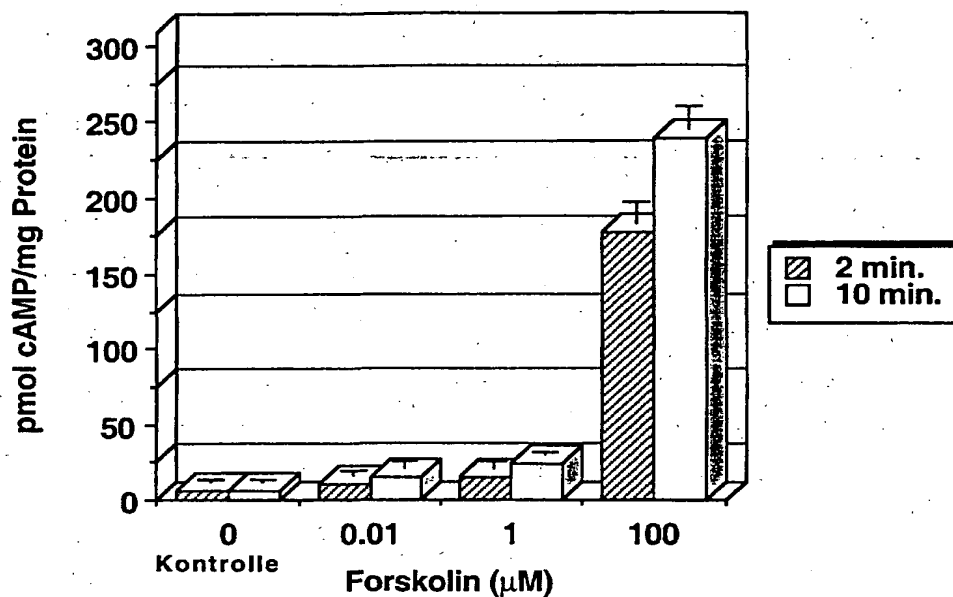


Abb. 4: Stimulierende Effekte verschiedener Konzentrationen des Adenylatzyklase-Aktivators Forskolin auf den Gewebegehalt von cAMP in Streifenpräparaten isolierter humaner Detrusormuskulatur.

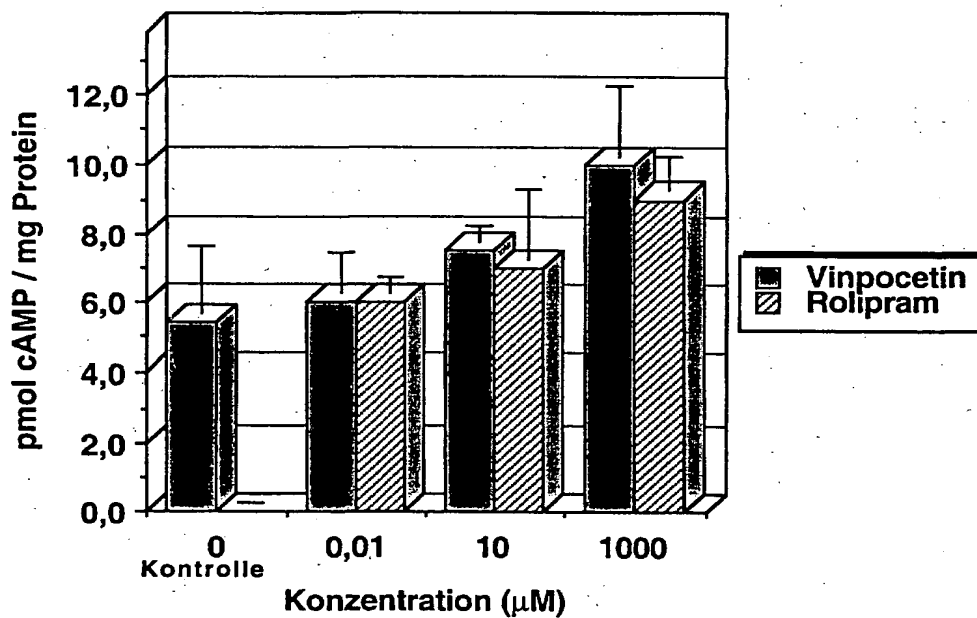
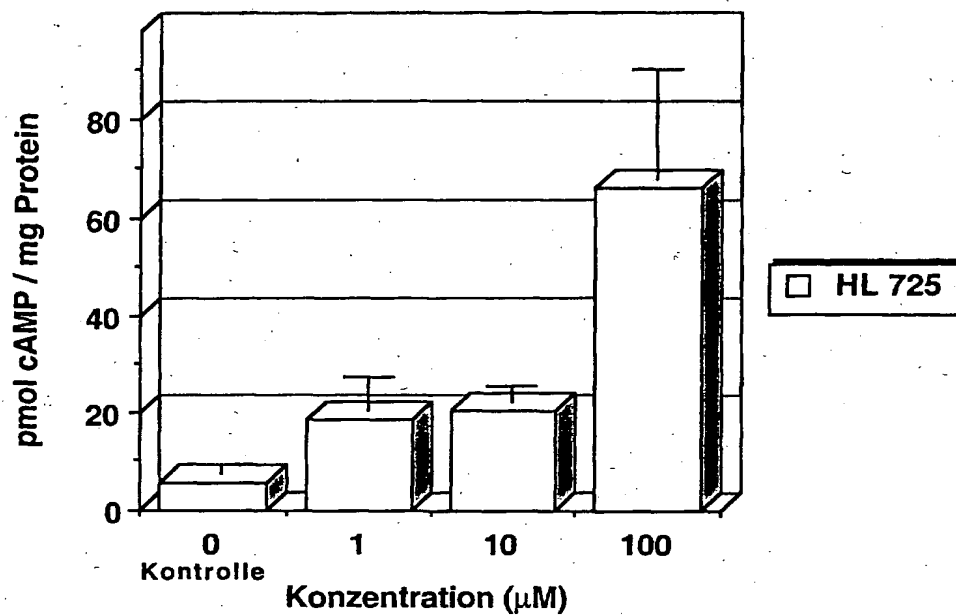


Abb. 5: Stimulierende Effekte verschiedener Konzentrationen des PDE1-Inhibitors Vinpocetin und des PDE4-Inhibitors Rolipram auf den Gewebegehalt von cAMP in Streifenpräparaten isolierter humaner Detrusormuskulatur.



**Abb. 6:** Stimulierende Effekte verschiedener Konzentrationen des PDE3-Inhibitors HL 725 auf den Gewebegehalt von cAMP in Streifenpräparaten humaner Detrusormuskulatur.